Health Canada Santé Canada

GUIDANCE FOR INDUSTRY

Guidance Document on the Regulation of Medical Devices Manufactured from or Incorporating Viable or Non-Viable Animal Tissue or their Derivative(s)

Published by authority of the
Minister of Health

Effective Date	2004/07/12

Health Products and Food Branch

Canada

104-07621/

Our mission is to help the people of Canada maintain and improve their health. *Health Canada*	HPFB's Mandate is to take an integrated approach to the management of the risks and benefits to health related to health products and food by: • Minimizing health risk factors to Canadians while maximizing the safety provided by the regulatory system for health products and food; and, • Promoting conditions that enable Canadians to make healthy choices and providing information so that they can make informed decisions about their health. *Health Products and Food Branch*

© Minister of Public Works and Government Services Canada 2004

Available in Canada through
Health Canada - Publications
Brooke Claxton Building, A.L. #0913A
Tunney's Pasture
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Tel: (613) 954-5995
Fax: (613) 941-5366

***Également disponible en français sous le titre*:** Lignes directrices sur la réglementation des instruments médicaux fabriqués à partir de tissus animaux viables ou non viables ou de leurs dérivés ou contenant de tels tissus ou dérivés

FOREWORD

Guidance documents are meant to provide assistance to industry and health care professionals on **how** to comply with the policies and governing statutes and regulations. They also serve to provide review and compliance guidance to staff, thereby ensuring that mandates are implemented in a fair, consistent and effective manner.

Guidance documents are administrative instruments not having force of law and, as such, allow for flexibility in approach. Alternate approaches to the principles and practices described in this document ***may be*** acceptable provided they are supported by adequate scientific justification. Alternate approaches should be discussed in advance with the relevant program area to avoid the possible finding that applicable statutory or regulatory requirements have not been met.

As a corollary to the above, it is equally important to note that Health Canada reserves the right to request information or material, or define conditions not specifically described in this guidance, in order to allow the Department to adequately assess the safety, efficacy or quality of a therapeutic product. Health Canada is committed to ensuring that such requests are justifiable and that decisions are clearly documented.

This document should be read in conjunction with the accompanying notice and the relevant sections of other applicable guidances.

TABLE OF CONTENTS

1 INTRODUCTION 1
- 1.1 Purpose 1
- 1.2 Definitions 1
- 1.3 Background 2
- 1.4 Scope 2

2 ADDITIONAL REQUIREMENTS FOR XENO-HARVESTED MATERIAL 3
- 2.1 General 3
- 2.2 Ruminant Sourced 4
  - *2.2.1 Bovine Sourced* 4
  - *2.2.2 Ovine and Caprine Sourced* 4
  - *2.2.3 Other species* 4
- 2.3 Porcine Sourced 4
- 2.4 Expressed from Cells 5

3 FUTURE CONSIDERATIONS 5

4 REFERENCES 6

Appendix A

Biological Safety Requirements for medical devices manufactured from or incorporating viable or non-viable animal tissues or their derivatives 7

1 INTRODUCTION

1.1 Purpose

The purpose of this guidance document is to provide interpretation on the application of the *Food and Drugs Act* and the *Medical Devices Regulations* for Class IV medical devices manufactured from or incorporating viable and non-viable animal tissue or their derivative(s). The document describes the minimum criteria that must be satisfied in order to substantiate the biological safety of these devices with respect to the non-human animal material used in the manufacturing of the device.

1.2 Definitions

XENOGRAFT - The live cells, tissues, and organs used in xenotransplant procedures.

XENO-HARVESTED - Material obtained from an animal species other than *Homo sapiens*.

XENOTRANSPLANTATION - The use of live cells, tissues, or organs from a nonhuman animal source transplanted, infused or implanted into a human or used for ex vivo contact with human body fluids, cells, tissues or organs that are subsequently transplanted, infused or implanted into a human recipient. Excluded are live cells tissues or organs from a nonhuman animal source that due to modification, manipulation or combination with other components fall under the definition of a medical device.

MEDICAL DEVICE- any article, instrument, apparatus or contrivance, including any component , part or accessory thereof, manufactured, sold or represented for use in:

a) the diagnosis, treatment, mitigation or prevention of a disease, disorder or abnormal physical state, or its symptoms, in human beings or animals;

b) restoring, correcting or modifying a body function or the body structure of a human beings or animals;

c) the diagnosis of pregnancy in a human beings or animals; or

d) the care of human beings or animals during pregnancy and at and after birth of the offspring, including the care of the offspring,

and includes a contraceptive device, but does not include a drug.

DERIVATIVES - Material obtained from an animal tissue by a manufacturing process.

1.3 Background

Medical devices incorporating tissues of animal origin pose a special risk for both patients and health care providers due to the potential for pathogen transmission from non-human animals to humans. To ensure that this doesn't occur, control measures are needed regarding animal material sourcing, selection, harvesting, processing and use.

While there are concerns with regard to all infective agents, there is particular concern with regard to the abnormal prion protein agents which are generally believed to be responsible for the transmission of Transmissible Spongiform Encephalopathies (TSEs). Examples of TSEs are, Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and kuru in humans, scrapie in sheep and goats, chronic wasting disease (CWD) in deer and elk and bovine spongiform encephalopathy (BSE) in cattle. Abnormal prion proteins are known to resist complete inactivation by most traditional treatments that remove infectivity of conventional infective agents and thus recommended inactivation procedures involve harsh chemical treatment such as treatment with 2N sodium hydroxide for one hour[1]. The seriousness of these diseases is compounded by the fact that currently there are no live animal or human tests, no approved treatments and no vaccines for these diseases available[1].

An outbreak of BSE in cattle began in the United Kingdom in 1986 and has since spread to many European countries. It is now assumed due to strong scientific evidence that vCJD, the human form of BSE that was first recognised in the UK in 1996, is caused by the BSE agent and that the illness is thought to arise primarily through the consumption of meat products derived from BSE-infected cattle[1]. Ruminant species are the only route of transmission of BSE to humans[1]. Although there is no evidence of the transmission of BSE to humans through the use of medical devices, it is important to minimize the potential for the BSE agent to be transmitted by medical devices by minimizing the risks of exposure of these agents in the manufacture and use of medical devices.

1.4 Scope

This guidance document is applicable to all medical devices which are manufactured from or incorporate animal tissue or their derivatives. The requirements in this document are for new device licence applications and for investigational testing applications. Tissues or derivatives from all animal species, excluding human beings (e.g. bovine, ovine, porcine, avian, fish, insects etc.) are included. As defined in the *Medical Devices Regulations*, a medical device does not include any device that is intended for use in relation to animals. This guidance document is applicable to medical devices incorporating animal materials that have been processed, combined with non-tissue components, or that may have a systemic effect on the body. This includes wax, coral, collagen, gelatin, silk, hyaluronic acid and material obtained from animal cell lines.

In vitro diagnostic devices are excluded from this guidance document. Also excluded, through Rule 14 (2) of the *Medical Devices Regulations*, are devices intended to come into contact with intact skin only. Devices that are manufactured from human tissues or their derivatives are excluded from this document. Xenografts are not included in this guidance although animal sourced live cells, tissues or organs that have been modified, manipulated or combined with other components and fall under the definition of a medical device are included.

Medical devices manufactured from or incorporating non-viable or viable animal or human tissue or their derivatives are classified as Class IV devices, according to Rule 14 of the Classification Rules for Medical Devices in Schedule 1 to the *Medical Device Regulations*. As such, these devices must satisfy the requirements of a Class IV medical device outlined in the *Medical Devices Regulations* and guidance document *Preparation of a Premarket Review Document for Class III and Class IV Device Licence Applications*. Section 32(4)(j) of the *Medical Devices Regulations* requires, for Class IV devices, the submission of detailed information substantiating the adequacy of the measures taken with regard to risks associated with transmissible agents. This guidance document describes the additional safety requirements that the Therapeutic Products Directorate (TPD) will use to determine compliance of devices manufactured from or incorporating non-viable or viable animal tissues or their derivatives.

2 ADDITIONAL REQUIREMENTS FOR XENO-HARVESTED MATERIAL

2.1 General

All materials in a device derived from any animal source must be identified by tissue type, animal species and country of origin/residence. Some examples of materials are: porcine heart valves, porcine collagen corneal shields, porcine blood vessels used in vascular grafts, porcine collagen used in wound dressings, and hyaluronic acid from rooster combs used in viscoelastic fluids. This also includes devices exposed to materials of animal origin during manufacture (e.g. porcine trypsin used in artificial skin.).

A risk assessment must be provided to address the risks associated with the animal material contained in the device, including a risk analysis which identifies and estimates the risks and a risk evaluation which determines the acceptability of the risks. ISO Standard 14971[2] and EN 12442 (Parts 1, 2 and 3)[3] may be consulted for guidance. Refer to Appendix A for a list of information which must be submitted for a new device licence application and for an amendment resulting from a change in the geographical source or animal source of the material or the abattoirs used, all of which are significant changes. The significant change amendment document entitled "Guidance for the Interpretation of Significant Change V.3" may be consulted for determining the principles of a significant change to a medical device and it is available on the Therapeutic Products Directorate (TPD) website at:

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/devices_guidance_e.html

2.2 Ruminant Sourced

2.2.1 Bovine Sourced

All materials in a device which are derived from a bovine source must be identified. Examples are: bovine pericardium in heart valves, bovine viscera in gut sutures, bovine bone in dental implants, and bovine collagen in lacrimal plugs. These also include devices which are exposed to materials of bovine origin during manufacture (e.g. human or animal cells grown in media containing fetal calf serum, tissue culture cells exposed to bovine trypsin).

The risk of potential infectivity of BSE is being addressed primarily by selective sourcing. All bovine material must be sourced from a country considered by Canada to be BSE free using criteria established by the Canadian Food Inspection Agency (CFIA)[3]. BSE status must be verified by consulting Appendix A of the CFIA's Canadian BSE Import Policies[3].

2.2.2 Ovine and Caprine Sourced

Devices derived from ovine (sheep) or caprine (goat) materials must, at this time, be sourced from CFIA designated BSE free countries as sheep and goats have been shown to be experimentally infected with BSE[1]. In addition, this material must be sourced from a country that is free of scrapie.

2.2.3 Other species

If tissues or derivatives from other ruminant species are used in the manufacture of medical devices, any potential risks should be addressed in the risk assessment. Documentation must be provided that feed that is or contains protein that originated from a mammal other than a porcine or an equine (excluding milk, blood, gelatin, rendered animal fat or their products) is not fed to ruminants[4,5].

2.3 Porcine Sourced

Where porcine sources are used in the production of medical devices, the products must be validated for the removal or inactivation of any potential zoonotic infectious agents that have been identified in pigs, including those that are known to infect human cells *in vivo* or *in vitro*, by inactivation/removal studies or through other valid scientific evidence, including scientific literature reports to support specific processing.

2.4 Expressed from Cells

For medical devices derived from or containing material expressed from animal cells, information must be provided which verifies that the Cell Line has been fully characterized and tested for the absence of undesirable viruses which may be infectious and/or pathogenic for humans.

It is recognized that some cell lines, especially those from rodents, used for the manufacture of products will contain endogenous retroviruses, retrovirus particles or retrovirus-like particles. In this case, the capacity of the manufacturing process to remove and/or inactivate these retroviruses from the product should be demonstrated. The ICH guideline on Biotechnology Products[6] adopted by the Therapeutic Products Directorate of Health Canada, should be consulted for guidance on how this viral validation should be conducted.

The virucidal capabilities of the processing steps must be validated. This would include extensive screening for both endogenous and nonendogenous viral contamination which should be performed on the master cell bank. Each working cell bank as a starting cell substrate for therapeutic product production must be tested for adventitious virus using either direct testing or analysis of cells at the limit of *in vitro* cell age, initiated from the working cell bank.

A complete characterization of the expressed material(s) and carrier should be provided including such information as:

1) full physical/chemical/biochemical characterization of the peptides/proteins using analysis including mapping of the expressed peptide/protein and/or the carrier if applicable, SDS-PAGE, cation exchange chromatography, 2D-gel electrophoresis and HPLC;

2) device activity bioassays *in vivo* and *in vitro;*

3) studies of the pharmacokinetics, biodistribution and systemic effects of the expressed agent; and;

4) complete sterilization and stability information.

3 FUTURE CONSIDERATIONS

Canada is committed to keeping current with validated scientific developments in the areas relating to the biological safety of materials of animal origin. The questions of biological safety are international and dependent upon many factors. The BSE status of countries is not static and is determined by the CFIA[5]. This guidance document reflects the current state of knowledge and is founded on the recognition that incidence levels of infectious agents are not synonymous with risk.

4 REFERENCES

1) Health Canada TSE Science Team, Table of TSE Assumptions, Sept. 2001.

2) ISO 14971:2000(E), Medical Devices - Application of risk management to medical devices. First edition 2000-12-15.

3) EN 12442-1:2000 Animal tissues and their derivatives used in the manufacture of medical devices- Part 1: Analysis and management of risk.
EN 12442-2:2000 Animal tissues and their derivatives used in the manufacture of medical devices- Part 2: Controls on sourcing, collection and handling.
EN 12442-3:2000 Animal tissues and their derivatives used in the manufacture of medical devices- Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible agents.

4) Canadian Health of Animals Regulations (C.R.C., c. 296) Health of Animals Act Part XIV Sections 162-170.

5) Canadian BSE Import Policies. Canadian Food Inspection Agency, Animal Health and Production Division. Revised March 2, 2001.

http://www.inspection.gc.ca/english/anima/heasan/disemala/bsefreeliste.shtml

6) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)/Therapeutic Products Programme Guidance, Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived From Cell Lines of Human or Animal Origin, ICH Topic Q5A. January 5, 2001.

At the time of issuance of this document, the existence of the following Draft Document is acknowledged:

Proposed Canadian Standard for Xenotransplantation. Draft #14. July 1999.

Appendix A

Biological Safety Requirements for medical devices manufactured from or incorporating viable or non-viable animal tissues or their derivatives

A) Requirements for a New Device

1. Tissue type
2. Animal species
3. Certification of country of origin/ residence of animal
4. Name and address of the supplier of any animal material
5. Certificate of veterinary inspection
6. Certificate of abattoir Inspection
7. Certification that the animal was fit for human consumption
8. Risk assessment including:

- Details of collecting, handling, storage and transport of materials.
- Evidence of a system in place for animals and tissue traceability.
- Quality control processes and procedures in place to prevent contamination with potential infectious/transmissible agents including TSEs and disinfection/decontamination procedures in the event of contamination.
- Details of processes used for inactivation or removal of infectious/transmissible agents* and demonstration of the absence of infectious agents such as bacteria, fungi, yeast, mycoplasma, viruses. This must include viral validation studies (in exceptional cases, literature studies may be accepted solely, as proof of viral inactivation/removal, but a justification and rationale must be provided by the manufacturer along with a copy of all literature reports cited). Special consideration should be given to infectious agents/transmissible agents known to infect the source animal.
- Assessment of other applicable hazards such as those associated with the local host response to the animal material including pyrogenic, immunological or toxicological responses.

* Validation studies for the removal/inactivation of TSEs are not currently required as they are difficult to interpret. However, if claims are made concerning removal/inactivation of TSEs the details of these studies must be provided.

B) Requirements for an amendment for change of geographical or animal source of material

1. Certification of abattoir inspection (if a new abattoir is being used)
2. Validation that the new material does not affect the performance of the device

C) Change of Abattoir

1. Certification of abattoir inspection
2. Certification of veterinary inspection

Health Canada / Santé Canada

Therapeutic Products Directorate
Medical Devices Bureau
Room 1605, Statistics Canada Main Building
Tunney's Pasture, A.L. 0301H1
Ottawa, Ontario
K1A 0L2

July 12, 2004

To: Medical Devices Stakeholders

Subject: Guidance Document on the Regulation of Medical Devices Manufactured from or Incorporating Viable or Non-Viable Animal Tissue or their Derivative(s)

The *Medical Devices Regulations* set out the requirements governing the sale, importation and advertisement of medical devices. The goal of the Regulations is to ensure that medical devices distributed in Canada are safe and effective and meet quality standards.

The attached document, entitled *Guidance Document on the Regulation of Medical Devices Manufactured from or Incorporating Viable or Non-Viable Animal Tissue or their Derivative(s)* outlines the regulatory safety requirements for Class IV medical devices that are manufactured from or contain animal tissue, in compliance with the licensing provisions in section 32 (4) (j) of the *Medical Devices Regulations*. It was originally posted for comment period from July 13, 2001 to September 1, 2001. The document has been revised according to comments received with the major changes being:

- an indication that ovine or caprine derived material in medical devices must be from a scrapie free country;
- an Appendix (A) which provides a checklist of requirements for new devices and amendments.

Comments regarding this document should be directed by to:

Device Evaluation Division, Medical Devices Bureau
Room 1605, Main Statistics Canada Building
Address Locator: 0301H1
Tunney's Pasture, Ottawa, Ontario
K1A 0L2
Phone: (613) 954-0376
Fax: (613) 946-8798
E-mail: DED_Manager@hc-sc.gc.ca

Thank you for providing your comments.

original signed by
Robert G. Peterson, MD, PhD, MPH
Director General

Attachments

Santé Canada Health Canada

LIGNE DIRECTRICE À L'INTENTION DE L' INDUSTRIE

Lignes directrices sur la réglementation des instruments médicaux fabriqués à partir de tissus animaux viables ou non viables ou de leurs dérivés ou contenant de tels tissus ou dérivés

Publication autorisée par le ministre de la Santé

Date mis en vigueur	2004/07/12

Direction générale des produits de santé et des aliments

Canada

Notre Mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé. *Santé Canada*	Le mandat de la DGPSA est d'adopter une approche intégrée à la gestion des risques et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments: • en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et des Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de la santé et des aliments; • et en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé. *Direction générale des produits de santé et des aliments*

© Ministre, Travaux publics et services gouvernementaux Canada 2004

Disponible au Canada par l'entremise de
Santé Canada - Publications
Edifice Brooke Claxton, L. A. #0913A
Pré Tunney
OTTAWA (Ontario)
K1A 0K9
téléphone : (613) 954-5995
télécopieur : (613) 941-5366

also available in English under the following Title: Guidance Document on the Regulation of Medical Devices Manufactured from or Incorporating Viable or Non-Viable Animal Tissue or their Derivative(s)

AVANT-PROPOS

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la **façon** de se conformer aux politiques et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'appliquer les mandats d'une façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas de force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document **pourraient être** remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification scientifique adéquate. Ces autres approches devraient être examinées préalablement en consultation avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Corollairement à ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la ligne directrice, et ce, afin que le ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

Ce document devrait être lu en parallèle avec la présente lettre d'accompagnement et les sections pertinentes des autres lignes directrices applicables de Santé Canada.

TABLE DES MATIÈRES

1 INTRODUCTION 1
1.1 Objet 1
1.2 Définitions 1
1.3 Contexte 2
1.4 Portée 3

2 EXIGENCES SUPPLÉMENTAIRES POUR MATÉRIAUX PRÉLEVÉS CHEZ D'AUTRES ESPÈCES 4
2.1 Généralités 4
2.2 Matériaux provenant de ruminants 4
2.2.1 Sources bovines 4
2.2.2 Sources ovines et caprines 5
2.2.3 Autres espèces 5
2.3 Sources porcines 5
2.4 Matériaux exprimés par des cellules 5

3 CONSIDÉRATIONS FUTURES 6

4 RÉFÉRENCES 7

Annexe A

Exigences relatives à la sûreté biologique applicables aux instruments médicaux fabriqués à partir de tissus animaux viables ou non viables ou de leurs dérivés ou contenant de tels tissus ou dérivés 8

1 INTRODUCTION

1.1 Objet

L'objet des présentes lignes directrices est d'indiquer de quelle manière devraient être interprétés la *Loi sur les aliments et drogues* et le *Règlement sur les instruments médicaux* dans le cas des instruments médicaux de classe IV fabriqués à partir de tissus animaux viables ou non viables ou de leurs dérivés. Ce document décrit les critères minimum qui doivent être satisfaits pour établir la sûreté biologique de ces instruments en ce qui concerne le matériel animal non humain utilisé dans leur fabrication.

1.2 Définitions

XÉNOGREFFE - Cellules, tissus et organes vivants utilisés dans les xénotransplantations.

PRÉLÈVEMENT CHEZ UNE AUTRE ESPÈCE - Matériau obtenu d'une espèce animale autre que l'homme.

XÉNOTRANSPLANTATION - Utilisation de cellules, tissus ou organes vivants provenant d'une source animale non humaine à des fins de transplantation ou d'implantation chez l'homme ou de mise en contact *ex vivo* avec des liquides organiques, cellules, tissus ou organes humains subséquemment attribués par transplantation, par perfusion ou par implantation à un receveur humain. Sont exclus de cette catégorie les cellules, les tissus et les organes vivants provenant d'une source animale non humaine qui, ayant subi une modification, une manipulation ou une combinaison avec d'autres composants, sont visés par la définition des instruments médicaux.

INSTRUMENT MÉDICAL - Tout article, instrument, appareil ou dispositif, y compris tout composant, partie ou accessoire de ceux-ci, fabriqué ou vendu pour servir, ou présenté comme pouvant servir:

a) au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un trouble, d'un état physique anormal ou de leurs symptômes, chez l'être humain ou l'animal;

b) à la restauration, à la correction ou à la modification d'une fonction organique ou de la structure corporelle de l'être humain ou de l'animal;

c) au diagnostic de la gestation chez l'être humain ou l'animal; ou

d) aux soins de l'être humain ou de l'animal pendant la gestation, à l'accouchement et après la naissance de la progéniture, y compris les soins donnés à cette dernière.

Sont visés par la présente définition les moyens anticonceptionnels, tandis que les drogues (médicaments) en sont exclues.

DÉRIVÉS - Matériaux obtenus à partir d'un tissu animal par un procédé de fabrication.

1.3 Contexte

Les instruments médicaux comportant des tissus d'origine animale présentent un risque particulier, tant pour les patients que pour les soignants, en raison du risque de transmission de pathogènes des animaux à l'homme. Pour s'assurer qu'une telle éventualité ne se produise pas, il faut adopter des mesures de contrôle pour encadrer le choix de la source, la sélection, le prélèvement, le traitement et l'utilisation de tels matériaux.

On se préoccupe de tous les agents infectieux, mais tout particulièrement des prions, des protéines anormales que l'on tient généralement pour responsables de la transmission des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST), par exemple la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) et le kuru chez l'homme, la tremblante chez la chèvre et le mouton, l'encéphalopathie des cervidés chez le cerf et le wapiti et l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB). On sait que la plupart des procédés classiques de neutralisation des agents infectieux standards ne permettent pas d'inactiver complètement les prions; par conséquent, on recommande d'utiliser à cette fin un traitement chimique agressif, par exemple à l'hydroxyde de sodium 2 N pendant une heure[1]. La gravité de ces maladies est encore accentuée par le fait que l'on ne dispose actuellement d'aucun test de dépistage *in vivo* chez l'animal ou chez l'humain, d'aucun traitement homologué et d'aucun vaccin[1].

Une poussée d'ESB s'est déclarée au Royaume-Uni en 1986 et s'est depuis propagée à de nombreux pays européens. On pense aujourd'hui, sur la foi de preuves scientifiques probantes, que la vMCJ, la variante humaine de l'ESB qui a été observée pour la première fois au Royaume-Uni en 1996, est véhiculée par l'agent de l'ESB, et que la maladie se contracte principalement par la consommation de produits carnés provenant d'animaux infectés par l'ESB[1]. Les espèces ruminantes constituent l'unique voie de transmission de l'ESB à l'humain[1]. S'il n'existe aucune preuve de la transmission de l'ESB à l'humain par le biais d'instruments médicaux, il importe de tout mettre en oeuvre pour prévenir la propagation de l'agent de l'ESB par cette voie, en réduisant au minimum les risques d'exposition à ces agents dans la fabrication et l'utilisation des instruments médicaux.

1.4 Portée

Les présentes lignes directrices s'appliquent à tous les instruments médicaux qui sont fabriqués à partir de tissus animaux ou de leurs dérivés ou qui contiennent de tels tissus ou dérivés. Les exigences énoncées dans le présent document s'appliquent aux demandes d'homologation des nouveaux instruments et aux demandes d'essai expérimental. Sont visés les tissus ou leurs dérivés provenant de toutes les espèces animales, à l'exclusion de l'humain (p. ex. espèces bovine, ovine, porcine, aviaire, poissons, insectes, etc.). Comme l'indique la définition dans le *Règlement sur les instruments médicaux*, tout instrument destiné à être utilisé en relation avec un animal n'est pas un instrument médical. Les présentes lignes directrices sont applicables aux instruments médicaux contenant des matériaux d'origine animale qui ont été traités, ont été combinés avec des composants non tissulaires ou risquent d'avoir un effet systémique sur l'organisme. Ces matériaux sont notamment la cire, le corail, le collagène, la gélatine, la soie, l'acide hyaluronique et les matériaux dérivés de lignées cellulaires animales.

Les instruments diagnostiques *in vitro* ne sont pas visés par les présentes lignes directrices. Sont également exclus, par le biais de la règle 14(2) du *Règlement sur les instruments médicaux*, les instruments destinés à entrer en contact uniquement avec une peau intacte. Sont également exclus les instruments fabriqués à partir de tissus humains ou de leurs dérivés. Ces lignes directrices ne s'appliquent pas aux xénogreffes, mais les cellules, les tissus et les organes vivants d'origine animale qui ont été modifiés, manipulés ou combinés avec d'autres composants et relèvent de la définition d'un instrument médical sont inclus.

Les instruments médicaux fabriqués à partir de tissus animaux ou humains viables ou non viables ou de leurs dérivés, ou contenant de tels tissus ou dérivés, sont considérés comme des instruments de classe IV, conformément à la règle 14 des règles de classification des instruments médicaux de l'annexe 1 du *Règlement sur les instruments médicaux*. À ce titre, ils doivent satisfaire aux exigences des instruments médicaux de classe IV énoncées dans le *Règlement sur les instruments médicaux* et dans le document d'orientation GD008/Rev00-MDB *Préparation d'un document d'examen précommercialisation pour les demandes d'homologation des instruments des classes III et IV*. L'alinéa 32(4)j) du *Règlement sur les instruments médicaux* impose, dans le cas des instruments de la classe IV, la présentation de renseignements détaillés établissant que les mesures prises à l'égard des risques associés aux agents transmissibles sont adéquates. Le présent document décrit les exigences additionnelles de sûreté sur lesquelles se fondera la Direction des produits thérapeutiques pour déterminer la conformité avec cette disposition des instruments médicaux fabriqués à partir de tissus animaux ou humains viables ou non viables ou de leurs dérivés, ou contenant de tels tissus ou dérivés.

2 EXIGENCES SUPPLÉMENTAIRES POUR MATÉRIAUX PRÉLEVÉS CHEZ D'AUTRES ESPÈCES

2.1 Généralités

Tous les matériaux d'un instrument qui sont dérivés d'une source animale quelconque doivent être identifiés selon le type de tissu, les espèces animales et le pays d'origine/de résidence. Voici quelques exemples de matériaux : valvules cardiaques porcines, lentilles cornéennes en collagène porcin, vaisseaux sanguins porcins utilisés pour des greffes vasculaires, collagène porcin utilisé dans des pansements et acide hyaluronique provenant de crêtes de coq et utilisé dans des liquides visco-élastiques. Sont également visés les instruments exposés à des matériaux d'origine animale durant leur fabrication (p. ex. la trypsine porcine utilisée dans la production de peau artificielle).

Une analyse des risques doit être produite pour permettre l'évaluation des risques associés au matériau animal contenu dans l'instrument, qui doit comprendre la détermination des risques, leur estimation et l'évaluation de leur acceptabilité. Pour plus de détails, on peut consulter les normes ISO 14971[2] et EN 12442 (Parties 1, 2 et 3)[3]. On trouvera à l'Annexe A la liste des données qui doivent être produites dans le cas de la présentation d'une nouvelle demande d'homologation d'un instrument médical et d'une modification résultant d'un changement dans la source géographique ou dans la source animale du matériau ou des abattoirs utilisés, lesquelle sont toutes des modifications importantes. Pour prendre connaissance des principes d'une modification importante apportée à un instrument médical, on peut consulter le document intitulé *Directive sur l'interprétation d'une modification importante V.3*. Ce document est disponible sur le site Web de la Direction des produits thérapeutiques à l'adresse:

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/devices_guidance_f.html

2.2 Matériaux provenant de ruminants

2.2.1 Sources bovines

Tous les matériaux d'un instrument provenant d'une source bovine doivent être identifiés, p. ex. les péricardes bovins pour les valvules cardiaques, les viscères bovins dans les sutures résorbables, les os bovins pour les implants dentaires et le collagène bovin dans les implants lacrymaux. Sont également visés les instruments exposés à des matériaux d'origine bovine durant leur fabrication. (p. ex. les cellules humaines ou animales cultivées dans des milieux contenant du sérum embryonnaire de veau, les cellules de cultures tissulaires mises en présence de trypsine bovine).

Le risque d'infectiosité lié à l'ESB est contrôlé par le choix de la source. Tous les matériaux d'origine bovine doivent provenir d'un pays considéré par le Canada comme exempt de l'ESB selon les critères établis par l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) [3]. Pour vérifier le statut d'un pays sur le plan de l'ESB, on doit consulter l'annexe A de la Politique canadienne d'importation relative à l'ESB de l'Agence canadienne d'inspection des aliments[3].

2.2.2 Sources ovines et caprines

Les instruments dérivés de matériaux ovins (mouton) ou caprins (chèvre) doivent actuellement provenir des pays considérés par l'ACIA comme exempts de l'ESB, car il a été démontré que le mouton et la chèvre pouvaient de manière expérimentale être infectés par l'agent de l'ESB[1]. En outre, ces matériaux doivent provenir d'un pays exempt de la tremblante.

2.2.3 Autres espèces

Si les tissus d'autres espèces de ruminants, ou des dérivés de ces tissus sont utilisés dans la fabrication d'instruments médicaux, tout risque éventuel doit être mentionné dans l'évaluation des risques. On doit fournir les documents établissant que les aliments destinés aux animaux qui sont constitués, totalement ou en partie, de protéines provenant d'un mammifère appartenant à l'espèce porcine ou à l'espèce équine (à l'exclusion du lait, du sang, de la gélatine, de la graisse animale fondue ou de ses produits) ne sont pas administrés à des ruminants[4,5].

2.3 Sources porcines

Lorsque des matériaux porcins sont utilisés pour produire des instruments médicaux, les produits obtenus doivent être validés en regard de l'élimination ou de l'inactivation de tous agents xénozootiques potentiels associés au porc, notamment ceux réputés pour infecter les cellules humaines *in vivo* ou *in vitro*. Cette validation doit être constituée d'études d'inactivation ou d'élimination ou d'autres preuves scientifiques valides, ainsi que de rapports scientifiques fournis à l'appui de méthodes de traitement particulières.

2.4 Matériaux exprimés par des cellules

Dans le cas des instruments médicaux dérivés de matériaux exprimés par des cellules ou contenant de tels matériaux, il faut fournir de l'information confirmant que la lignée cellulaire a été entièrement caractérisée et testée pour garantir l'absence de virus indésirables susceptibles d'être infectieux ou pathogènes pour l'homme.

Il est reconnu que certaines lignées cellulaires utilisées pour la fabrication de produits, notamment les lignées de rongeurs, contiennent des rétrovirus endogènes, des particules rétrovirales ou des particules semblables à des rétrovirus. Il faut, dans de tels cas, démontrer que le procédé de fabrication permet d'éliminer ou d'inactiver ces rétrovirus. Les lignes directrices de l'ICH sur les produits de la biotechnologie[6] adoptées par la Direction des produits thérapeutiques de Santé Canada doivent servir de guide sur la façon d'effectuer cette validation virale.

Les propriétés virocides des étapes du traitement doivent être validées. Il s'agit notamment de procéder à une recherche approfondie de toute contamination virale endogène et non endogène, sur la banque cellulaire maîtresse. Toute banque de cellules utilisée comme substrat cellulaire de départ pour la fabrication d'un produit thérapeutique doit être soumise à des tests de détection des virus adventices, soit par des méthodes directes, soit par l'analyse à la limite de l'âge cellulaire *in vitro*, à partir de la banque cellulaire active.

La caractérisation complète du ou des agents exprimés et du porteur doit être effectuée, incluant notamment les renseignements suivants :

1) la caractérisation physique, chimique et biochimique complète des peptides/protéines, y compris la cartographie des peptides/protéines exprimés et du porteur le cas échéant par SDS-PAGE, chromatographie par échange cationique, électrophorèse bidimensionnelle sur gel et chromatographie liquide haute performance;

2) les résultats des bioessais *in vivo* et *in vitro* évaluant l'activité de l'instrument;

3) les résultats des études sur la pharmacocinétique, la biodistribution et les effets systémiques de l'agent exprimé;

4) les données complètes sur la stérilisation et la stabilité.

3 CONSIDÉRATIONS FUTURES

Le Canada est déterminé à suivre les progrès scientifiques validés dans les domaines associés à la sûreté biologique des matériaux d'origine animale. Les questions entourant la sûreté biologique ont une dimension internationale et sont tributaires de nombreux facteurs. Le statut des pays quant à l'ESB n'est pas statique et est déterminé par l'ACIA[5]. Les présentes lignes directrice reflète l'état actuel des connaissances et se fonde sur la reconnaissance du fait que le taux d'incidence des agents infectieux n'est pas synonyme de risque.

4 RÉFÉRENCES

1) Équipe scientifique de Santé Canada sur les EST, tableau des hypothèses sur les EST, septembre 2001.

2) ISO 14971:2000(E), Dispositifs médiaux - Application de la gestion des risques aux dispositifs médiaux. 1re édition 2000-12-15.

3) EN 12442-1:2000 Tissus animaux et leurs dérivés utilisés dans la fabrication des dispositifs médicaux - Partie I : analyse et gestion des risques.
EN 12442-2:2000 Tissus animaux et leurs dérivés utilisés dans la fabrication des dispositifs médicaux - Partie 2 : contrôles de l'origine, de la collecte et du traitement.
EN 12442-3:2000 Tissus animaux et leurs dérivés utilisés dans la fabrication des dispositifs médicaux - Partie 3 : validation de l'élimination et/ou de l'inactivation des virus et autres agents transmissibles.

4) Règlement sur la santé des animaux (C.R.C., chapitre 296) Loi sur la santé des animaux, partie XIV, articles 162 à 170.

5) Politique canadienne d'importation relative à l'ESB. Agence canadienne d'inspection des aliments, Division de la santé des animaux. Révisée le 2 mars 2001.

6) Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain ICH/Directives du Programme des produits thérapeutiques, Évaluation de la sécurité virologique des produits issus de la biotechnologie et dérivés de lignées cellulaires d'origine humaine ou animale, ICH, Thème Q5A. 5 janvier 2001.

À la date de diffusion de cette politique, l'existence des projets suivants est reconnue:
Projet de norme canadienne sur la xénotransplantation. Ébauche n. 14. Juillet 1999.

Annexe A

Exigences relatives à la sûreté biologique applicables aux instruments médicaux fabriqués à partir de tissus animaux viables ou non viables ou de leurs dérivés ou contenant de tels tissus ou dérivés

A) Exigences applicables à un nouvel instrument

1. Type de tissu
2. Espèce animale
3. Attestation du pays d'origine/de résidence de l'animal
4. Nom et adresse du fournisseur de chaque matériau animal
5. Certificat d'inspection vétérinaire
6. Certificat d'inspection de l'abattoir
7. Certificat attestant du fait que l'animal était propre à l'alimentation humaine
8. Évaluation des risques, y compris :

- Détails sur la collecte, la manutention, la conservation et le transport des matériaux
- Preuves attestant l'existence d'un système de traçabilité des animaux et des tissus
- Processus et procédures de contrôle de la qualité mis en oeuvre pour prévenir la contamination par des agents infectieux/transmissibles éventuels, notamment les EST, et procédures de désinfection/décontamination en cas de contamination
- Détails sur les méthodes employées pour inactiver ou éliminer les agents infectieux/transmissibles* et démonstration de l'absence d'agents infectieux tels que bactéries, champignons, mycoplasmes, virus, y compris les études de validation virale (dans certains cas exceptionnels, on pourra accepter comme seules preuves d'inactivation/élimination des études publiées, mais le fabricant devra produire une justification ainsi qu'un exemplaire de tous les rapports publiés qui sont cités). On doit accorder une attention particulière aux agents infectieux/transmissibles dont on sait qu'ils ont la capacité d'infecter l'animal source.
- Évaluation de tout autre danger pertinent, par exemple ceux associés à la réponse locale de l'hôte au matériau animal, y compris les réponses pyrogénétique, immunologique ou toxicologique.

* Pour l'instant, les études de validation pour l'inactivation/élimination des EST ne sont pas exigées car leur interprétation est difficile. Toufefois, si l'on allègue l'inactivation/élimination des agents responsables des EST, il faut produire des données détaillées sur ces études.

B) Exigences applicables à la modification d'une source géographique ou d'une source animale du matériau

1. Certificat d'inspection de l'abattoir (en cas de recours à un nouvel abattoir)
2. Validation de l'absence d'effet du nouveau matériau sur le rendement de l'instrument

C) Changement d'abattoir

1. Certificat d'inspection de l'abattoir
2. Certificat d'inspection vétérinaire

Santé Canada Health Canada

Direction des produits thérapeutiques
Bureau des matériels médicaux
Pièce 1605, Immeuble principal Statistique Canada
Pré Tunney, L. P. 0301H1
Ottawa, Ontario
K1A 0L2

Le 12 juillet 2004

Destinataires: Groupes intéressés par les instruments médicaux

Objet: Lignes directrices sur la réglementation des instruments médicaux fabriqués à partir de tissus animaux viables ou non viables ou de leurs dérivés ou contenant de tels tissus ou dérivés

Le *Règlement sur les instruments médicaux* énonce les exigences applicables à la vente et à l'importation des instruments médicaux ainsi qu'à la publicité concernant ces produits. Ce règlement vise à garantir que les instruments médicaux distribués au Canada sont sûrs et efficaces et répondent aux normes de qualité.

Le document ci-joint, intitulé *Lignes directrices sur la réglementation des instruments médicaux fabriqués à partir de tissus animaux viables ou non viables ou de leurs dérivés ou contenant de tels tissus ou dérivés* énonce les exigences réglementaires en matière de sécurité applicables aux instruments médicaux de classe IV qui sont fabriqués à partir de tissus animaux ou qui contiennent de tels tissus, conformément aux dispositions de l'alinéa 32 (4) j) du *Règlement sur les instruments médicaux*. Ce document a d'abord été diffusé afin que les groupes intéressés puissent formuler leurs commentaires entre le 13 juillet 2001 et le 1er septembre 2001. Les lignes directrices ont fait l'objet de révisions découlant des commentaires reçus. Les principaux changements apportés sont les suivants :

- une indication selon laquelle les matériaux d'origine ovine ou caprine présent dans les instruments médicaux doivent provenir d'un pays exempt de la tremblante;
- l'inclusion d'une Annexe A énonçant toutes les exigences applicables aux instruments médicaux nouveaux ou modifiés.

Les commentaires au sujet de lignes directrices devraient être envoyés à:

Division de l'évaluation des matériels, Bureau des matériels médicaux
Pièce 1605, Immeuble principal de Statistique Canada,
Indice de l'adresse : 0301H1, Pré Tunney, Ottawa (Ontario) K1A 0L2
Téléphone: (613) 954-0376
Fax: (613) 946-8798
Courriel : DED_Manager@hc-sc.gc.ca

Merci de vos commentaires.

original signé par
Robert G. Peterson, MD, PhD, MPH
Director General

Pièces jointes

Canada